

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

728

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Hossein SOHRAB

Né le 24 Novembre 1905, à Ispahan (Iran)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

GONOCOQUE

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1937



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552812_0073

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention Médecine)

PAR

Hossein SOHRAB

Né le 24 Novembre 1905, à Ispahan (Iran)

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DU

GONOCOQUE

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1937

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	POLONOVSKI.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générale.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale.....	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE	Pathologie chirurgicale.
BARIÉTY	Pathologie médicale.
BÉNARD (Henri) .	Pathologie médicale.
BERNARD Étienne	Pathologie médicale.
BESANÇON (J.) ..	Hydrologie.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ...	Pathologie médicale.
COSTE	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
FUNCK	Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART D'ALLAINES.	Pathologie chirurgicale.
GAYET.	Physiologie.
DE GENNES	Pathologie médicale.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène

MM.

LACOMME	Obstétrique.
LANTUÉJOUL ...	Obstétrique.
LAROCHE (Guy) .	Pathologie médicale.
LELONG	Pathologie médicale.
LEMAIRE	Pathologie expérimentale
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
M ^{lle} J. LÉVY	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI .	Neurologie et Psychiâtrie
MÉNÉGAUX	Pathologie chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie médicale.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET ..	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgicale.
PIÉDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RENARD	Ophthalmologie.
RICHEZ	Physiologie.
SANNIÉ	Chimie biologique.
SÈNÈQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.
GUÉNIOT	Obstétrique.
LARDENNOIS...	Pathologie chirurgicale.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.
PHILIBERT	Bactériologie.
VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent!

MM.		MM.	
ALAJOUANINE ..	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgicale.
AUBERTIN		BROCQ.....	
BRULÉ		CADENAT.....	
CHABROL.....		GATELLIER	
CHIRAY		HEITZ-BOYER.....	
DONZELÔT		MOURE	
DUVOIR		QUENU	
LIAN		SCHWARTZ	
PASTEUR - VALLERY- RADOT		VELTER	
SÉZARY			
MM.			
ECALLE	} Clinique obstétricale.		
LE LORIER.....			
LÉVY-SOLAL			
METZGER			

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

AUX MIENS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE

*Qui nous a fait le grand honneur
d'accepter la présidence de notre
thèse. Qu'il nous soit permis de lui
témoigner ici notre profonde re-
connaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR SALIMBENI

*Par l'accueil qu'il nous a réservé
dans ses laboratoires, nous a permis
de mener à bien notre travail.*

*Qu'il veuille bien trouver ici
l'expression de notre très respec-
tueuse reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR BONNET

Chef des travaux⁶ pratiques à la Faculté

*Qui a bien voulu nous accueillir
dans son laboratoire. Hommage
de notre reconnaissance.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR TZANCK

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*Qui nous a toujours accueilli
avec la plus grande bienveillance
dans son service.*

*En gage de notre bien vive
gratitude et de notre sincère dé-
vouement.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR NITTI

Assistant à l'Institut Pasteur

*Dont les conseils nous ont été si
précieux.*

*Qu'il veuille accepter nos meil-
leurs remerciements.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR AUZELOUX

Assistant à l'Hôpital Broca

A MONSIEUR LE DOCTEUR PALAZZOLI

Médecin-Assistant à l'Hôpital Broca

C'est lui qui nous inspira ce travail, qui en régla la marche par ses conseils éclairés.

C'est à lui que nous devons d'avoir pu mener à bien notre tâche.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre gratitude.

INTRODUCTION

L'utilité de ce travail est justifiée par les divergences qui se sont manifestées depuis quelques temps sur la fixité des caractères morphologiques du gonocoque, tels qu'ils ont été décrits par NEISSER.

La majorité des auteurs classiques décrit le gonocoque comme un diplocoque réniforme, dont les deux parties constituantes s'opposent par leur concavité.

In vitro, le gonocoque, pour ces auteurs est aérobic, il réduit le glucose, ne se développe que sur certains milieux spéciaux (gélose ascite, par exemple), à l'exclusion de la gélose ordinaire où il refuse de se développer.

Il est toujours Gram-négatif quel que soit l'âge de la culture.

En vieillissant il subit une lyse, qui plus ou moins régulièrement réduit le volume des éléments et diminue l'intensité de la coloration, jusqu'à sa disparition totale.

Certains auteurs décrivent des formes involutives dites de résistance qui apparaissent au cours du développement de manière sporadique, pour disparaître rapidement, cédant la place à des gonocoques de forme et coloration normales.

Pour ces auteurs les gonocoques se manifestent dans les sécrétions pathologiques, avec les mêmes caractères que dans les cultures : gram négatif, de dimensions plus ou moins grandes, souvent inférieures à la normale dans les sécrétions anciennes, et où il sont en voie de lyse, ils ont pour caractère essentiel au point de vue diagnostique d'être intra-leucocytaires, au cours de l'évolution de la maladie, groupés autour d'un noyau où ils sont seuls de leur espèce.

Depuis quelques temps, particulièrement hors de France, certains auteurs battent en brèche l'opinion qui se dégage des descriptions classiques sur la fixité morphologique et de coloration du gonocoque.

L'étude des formes involutives a été poussée très loin. Les cultures du microbe ont été soumises à des variantes tant au point de vue milieux, que conditions de culture (anaérobie, température, milieux liquides, etc.). De toutes ces recherches il ressortirait que dans ces conditions anormales de culture, plus ou moins éloignées des méthodes classiques, le gonocoque se comporterait différemment et que sa morphologie subirait des variations plus ou moins stables. Celles-ci pourraient modifier son aspect de manière très sensible et faire varier jusqu'à un cer-

tain point et au moins momentanément son caractère essentiel pour les classiques : la gram négativité.

Cliniquement, certains auteurs ont décrit des gonococcies vérifiées, ou les éléments microbiens présentaient des aspects inhabituels qui risquaient de les faire méconnaître ou de les faire confondre avec des microbes pathogènes banaux.

Dans les nombreuses expériences de laboratoire que nous avons entreprises depuis plusieurs années, laissant de côté l'aspect clinique de la question, nous avons voulu rechercher comment le gonocoque se comporte dans des conditions inhabituelles de culture. Nous apportons ici le résultat de ces recherches qui nous permettent d'affirmer deux points essentiels :

Dans des conditions identiques et suivant les procédés classiques le gonocoque présente des caractères morphologiques communs qui sont ceux décrits par les auteurs classiques.

Quand on pousse plus loin les recherches, il est permis d'affirmer, que comme pour tous les microbes, le gonocoque cultivé dans des conditions particulières, réagit de manière différente suivant les souches et les formes de culture, présentant une individualité propre, qui lui fait prendre des aspects morphologiques différents, plus ou moins passagers.

Ces recherches n'ont été possibles que grâce à l'hospitalité qui nous a été donnée par M. le Dr Tzanck à l'Hôpital Broca, par M. le Dr BONNET,

chef des travaux pratiques au laboratoire de Bactériologie de la Faculté et par M. le Pr SALIMBENI à l'Institut Pasteur : qu'il nous soit permis de les remercier ici de leur aide et de leurs conseils si précieux.

RECHERCHES ANTÉRIEURES

Nous ne rappellerons que rapidement, l'ayant déjà fait, les caractères communs et habituels des gonocoques, dans les cultures et dans les produits pathologiques.

Nous emprunterons cette description à JANET qui a résumé dans son livre sur la blennorrhagie, les opinions des différents auteurs classiques.

Nous nous arrêterons plus longuement sur les principales modifications morphologiques du microbe, décrites depuis ces dernières années, dans les cultures en milieux inhabituels. Elles ont servi de base à nos recherches personnelles.

Dans un paragraphe spécial nous insisterons sur les modifications de coloration.

Dans l'un et l'autre cas nous indiquerons dans quelles conditions de culture elles ont été obtenues.

DESCRIPTION CLASSIQUE DU GONOCOQUE

« Le gonocoque fut découvert par le Dr NEISSER, de Breslau, en 1879, dit le Dr JAULT. C'est un diplo-

coque encapsulé qui a, au plus, sans compter sa capsule $1\mu 6$ de long et $0\mu 8$ de large.

La taille des gonocoques peut d'ailleurs varier, il en est de gros et de petits ; les petits peuvent n'avoir que $0\mu 8$ de long et $0\mu 6$ de large, d'autres ont $1\mu 25$ sur $0\mu 7$. Les gonocoques des femmes sont, le plus souvent, beaucoup plus gros que ceux des hommes, ils atteignent la taille de $1\mu 6$ sur $0\mu 8$.

Un gonocoque isolé est formé de deux éléments, ayant chacun la forme d'une petite demi-sphère, séparés l'un de l'autre par un large intervalle clair très net, qui, dans les meilleures conditions peut atteindre la moitié de l'épaisseur de chaque élément. Cet intervalle peut du reste ne pas être constant, car par un artifice de préparation il suffit que le gonocoque pivote sur son axe transversal, pour que cet intervalle soit vu de plus en plus en perspective et se réduise de plus en plus. On ne trouvera que de loin en loin un gonocoque bien placé, qui montre largement son intervalle.

Les deux éléments du gonocoque ne sont d'ailleurs pas toujours égaux, un des deux peut être plus petit que l'autre.

L'intervalle qui sépare les deux éléments du gonocoque n'est pas limité par des lignes absolument parallèles, il est légèrement biconvexe : les surfaces planes de chaque élément sont très légèrement concaves.

Le gonocoque est entouré d'une capsule dans les produits pathologiques. Celle-ci est visible lorsque

le gonocoque est libre dans un milieu un peu muqueux. Sa capsule, n'étant pas colorée, apparaîtra autour de lui comme une auréole blanche qui tranchera sur le fond coloré qui l'entoure. Elle se remarquera encore mieux si le gonocoque se projette sur un noyau fortement coloré. Cette capsule a comme épaisseur la moitié de la largeur du gonocoque.

Ceci nous conduit à décrire le groupement déjà plus caractéristique de deux gonocoques : la paire de gonocoques.

Deux gonocoques, issus par scissiparité de la division d'un seul, constituent une paire de gonocoques. Ce groupement est tellement caractéristique qu'il suffit bien souvent à lui seul pour le diagnostic.

Les gonocoques étant capsulés se trouvent écartés les uns des autres par leur capsule invisible. Ils ne peuvent donc jamais se toucher. C'est un des meilleurs caractères de groupement des gonocoques. Comme la capsule équivaut comme épaisseur, à une demi-largeur de gonocoque, il en résulte que deux gonocoques récemment nés, se touchant par leurs capsules sont écartés l'un de l'autre d'une largeur de gonocoque.

Chacun des deux éléments de cette paire de gonocoques peut présenter les variétés signalées plus haut, au point de vue de l'inégalité des deux parties et de leur défaut de parallélisme.

Les gonocoques se multiplient par segmentation, chaque demi-gonocoque en faisant un entier. La ligne de séparation des deux microbes nouveaux se

trouve donc perpendiculaire à la ligne de séparation du microbe primitif.

Il est souvent possible d'apercevoir ce début de segmentation : les éléments du gonocoque affectent alors la forme d'un B. Ce début de segmentation est visible soit sur les deux éléments, soit sur un seul.

Les gonocoques dans les produits pathologiques, sont toujours groupés par multiples de quatre. Il n'est pas rare de voir le groupe de gonocoques libres se profiler sur un espace complètement clair et brillant qui tranche nettement sur le fond coloré de la préparation. Cet aspect est dû à la réunion des différentes capsules des gonocoques.

Le groupement de gonocoques en masses arrondies représente un ancien groupement leucocytaires après destruction des éléments des leucocytes par les gonocoques ; les vrais gonocoques libres ne présentent pas cette régularité.

On les rencontre soit à l'état isolé, soit par paires, soit par groupes irréguliers, plus ou moins nombreux, quelquefois en traînées parallèles mais, dans ce cas, c'est un artifice de préparation dû à l'étalage de la sécrétion.

Il est fréquent de rencontrer dans les préparations, des gonocoques inégalement colorés, quelques-uns sont beaucoup plus pâles que les autres. Cela tient pour JANET, à ce qu'ils sont de l'autre côté du leucocyte, au contact même du verre, et qu'ils ont de ce fait, moins bien pris la coloration.

Il existe, dans les préparations de produits patho-

logiques, un groupement de gonocoques encore plus caractéristique, que l'intra-leucocytaire, c'est leur groupement sur une grande cellule épithéliale de la fosse naviculaire, ou sur les cellules plates plus petites des parties plus profondes de l'urètre, ces cellules leurs offrent une surface relativement résistante.

A côté de ces formes normales JANET voit des formes de dégénérescence apparaissant au cours de l'évolution de la blennorrhagie.

Tout d'abord le gonocoque se colore plus mal, il devient plus petit, ses corymbes sont maigres, constitués par des gonocoques très inégaux de taille. Les deux éléments de ces gonocoques deviennent eux-mêmes très inégaux de taille. Les deux éléments de ces gonocoques deviennent demi-circulaires pour prendre une forme arrondie ; un des deux éléments finit par ne plus constituer qu'un point, puis il disparaît et il ne reste plus du gonocoque flétri qu'une seule toute petite boule. »

A cela se borne sa description des formes involutives au microscope.

On peut lire dans certains travaux et particulièrement dans ceux de GISCARD qu'à côté des formes précédentes en voie de lyse, on peut rencontrer, dans certaines préparations, de plus gros éléments très colorés, dits « forme de résistance » ayant encore l'aspect du gonocoque.

Il semble pour ces auteurs, que ce soit là la seule « fantaisie » qu'il se permette.

Si nous résumons ces opinions jusque-là classiques en France, nous dirons qu'elles attribuent au gonocoque les caractères suivants :

Diplocoque reniforme, à dimensions peu variables, gram-négatif. Présentant parfois des différences de coloration : il devient plus pâle au cours de son atrophie et de sa disparition.

Cette description correspond au gonocoque tel qu'il est observé dans les sécrétions pathologiques.

Dans les cultures, le gonocoque présente les mêmes caractères tinctoriaux et morphologiques, pour les auteurs classiques. Tout au plus admettent-ils la présence de certaines formes dites de résistance dont nous avons parlé plus haut.

MÉTHODES CLASSIQUES DE CULTURE DU GONOCOQUE

Nous rapportons ici comme nous l'avons fait pour la morphologie du gonocoque, la description des moyens de culture habituels du microbe, telle que nous la trouvons dans les traités.

Nous empruntons celle qui suit à celui de DOPTER et SACQUEPÉE.

Les milieux les plus favorables à la croissance du gonocoque sont ceux auxquels ont été incorporés des liquides organiques tels qu'ascite ou pleurine.

« Dans le *bouillon ordinaire*, le gonocoque pousse à peine : vers le deuxième ou troisième jour, un trouble léger se produit, bientôt suivi d'un dépôt qui se forme au fond du tube.

En *bouillon ascite* (bouillon 3 parties ; ascite 1 partie), le développement est un peu plus abondant ; le trouble se manifeste vers le deuxième jour ; puis des flocons grisâtres se déposent. Quand le gonocoque a subi plusieurs passages dans ce milieu, il peut s'acclimater au bouillon ordinaire.

DE CHRISTMAS prépare du bouillon de veau non peptonisé, qu'il concentre en évaporant par l'ébullition au quart de son volume. A 1 partie il ajoute 3 parties d'ascite.

Dans ce milieu, le développement est rapide ; les gonocoques conservent leur forme en grains de café ; les formes d'involution sont rares (VANNOD).

Sur *gélase ordinaire* : culture très grêle, ne s'effectuant qu'à la faveur des albuminoïdes du pus, qu'on ajoute en même temps qu'on pratique l'ensemencement de pus urétral ; mais cette culture, repiquée dans le même milieu ne pousse pas.

VANNOD cependant a obtenu des cultures abondantes et repiquables en trente passages avec la gélase ordinaire très faiblement alcalinisée.

La *gélase simple* ou glycéinée, additionnée d'*ascite* ou de *liquide pleural*, convient très bien pour la culture du gonocoque.

Au bout de vingt-quatre à trente-six heures, les colonies isolées apparaissent arrondies, punctiformes, blanc grisâtre, légèrement translucides, à bord sinueux. Elles atteignent 1 millimètre environ en deux à cinq jours ; elles sont alors plus opaques ; leur

centre est sombre et épais ; elles ont une consistance assez visqueuse.

Transportées dans une gouttelette d'eau, elles s'émulsionnent, mais d'une façon peu homogène. Les stries forment une glaire mince, grisâtre, un peu transparente ; la surface est humide et brillante.

CARACTÈRES BIOLOGIQUES DU GONOCOQUE

Les auteurs classiques admettent que le gonocoque ne pousse pas au-dessous de 37°. Certains d'entre eux assignent cependant une marge plus grande à la température de culture possible et le font varier entre 32° et 38°.

Comme caractère accessoire permettant de distinguer le gonocoque de diplocoques tels que le méningocoque on admet que le gonocoque attaque le glucose et faiblement la galactose. Il est sans action sur la dextrose et le maltose (CALMETTE).

VARIATIONS MORPHOLOGIQUES DU GONOCOQUE

Les auteurs classiques en France, n'admettent que peu de variations morphologiques du microbe, comme nous l'avons vu plus haut.

Dans les pages qui vont suivre, nous passerons rapidement sur les aspects que prend le microbe lorsqu'il est en voie de disparition ou de lyse, pour nous occuper plus longuement des formes dites de résistance.

Presque toutes les recherches de laboratoire concernant cette catégorie de variation ont été faites depuis une vingtaine d'années, en Allemagne surtout et en Russie.

Ces variations morphologiques du gonocoque ont été constatées le plus souvent par les différents auteurs, dans des conditions anormales de culture du microbe. Dans les cultures sur milieux habituels on rencontre des variations de forme que l'on peut rapporter à deux types bien distincts : d'une part les phénomènes de la disparition progressive des gonocoques par lyse, par destruction, et d'autre part les résultats des réactions de résistance à cette destruction.

Dans le premier groupe nous comprendrons les types décrits par JANET ou les diplocoques diminuent de volume soit dans leur totalité, soit dans un des éléments constructeurs (diplocoques irréguliers) ; période pendant laquelle leur coloration est de moins en moins facile.

Parmi les seconds nous comprendrons les gros diplocoques hypercolorés, les gonocoques groupés en tétragène auxquels M. SALIMBÉNI attribue une valeur pathogonomonique des formes résistantes du gonocoque. Les éléments isolés atypiques, mais en général plus gros qu'à l'état normal quise rencontrent dans les préparations vieillissantes, sur les milieux de moins en moins nutritifs : comme ils ont été décrits par GISCARD, SALIMBÉNI, LE SOUDIER et VERGE, etc.

Il est un fait à remarquer dès à présent, que nous

confirmerons dans nos recherches personnelles : c'est que ces éléments de transformation sont souvent isolés dans les cultures au milieu de gonocoques ayant conservé leurs caractères normaux en présentant déjà des signes de disparition.

Les artifices de culture ou se rencontrent le plus souvent les formes atypiques du gonocoque, peuvent se réduire à quatre types bien différenciés :

1. Appauvrissement des milieux de culture en éléments albuminoïdes (gélose ordinaire).

2. Appauvrissement des cultures en oxygène (en bouillon anaérobie).

3. Présence de corps empêchants (désinfectants, etc.).

4. Adjonction aux cultures de filtrats de cultures anciennes de gonocoques, et cultures en symbiose.

A ces 4 types nous ajouterons l'action des températures anormales.

Nous basant sur cette classification nous rapporterons les procédés employés par les expérimentateurs pour obtenir ces formes atypiques de gonocoque.

I. Appauvrissement des milieux en éléments albuminoïdes

COHN (1) est le seul, qui à notre connaissance, ait obtenu sur gélose ordinaire après repiquage de culture ayant poussé sur sang agar et sur sérum de lapin, des formes en zéro, des formes étirées et des formes en fouet, courbées, segmentées.

(1) Pour les indications bibliographiques se reporter à l'index p. 57.

II. *Appauvrissement des cultures en oxygène*

BUSCHKE et LANGER ont fait des recherches comparatives entre les milieux aérobie et anaérobies sur l'apparition des formes atypiques, leur présence étant plus grande dans le second cas que dans le premier. GÖHRING en bouillon ascite anaérobie a pu modifier la morphologie de quatre échantillons sur sept. Il obtint des formes ovales, des bâtonnets, des formes en massue et des filaments fragmentés.

III. *Présence de corps empêchants*

GLÜCK a observé des différences dans la résistance des souches de gonocoques en présence de sels d'argent.

L'auteur se base sur ce fait pour conclure que les gonocoques ne sont pas identiques les uns aux autres.

LÉVINE et FINK ont remarqué que des formes atypiques se rencontrent fréquemment chez les malades au cours du traitement de la maladie par des désinfectants.

FINKELSTEIN admet que les substances employées pour le traitement local de la gonorrhée produisent des phénomènes d'hétéromorphisme.

GÖHRING par addition de chlorure de lithium à 1 % dans le bouillon ascite, et de pancréatine à 5 %, obtient des gonocoques gram-positifs ; ces mêmes microbes cultivés sur gélose ascite reprennent leurs caractères normaux.

BILGER observe des transformations du gonocoque dans l'urètre après l'emploi de désinfectants.

ASCH observe des faits analogues.

IV. *Cultures en symbiose et en présence de filtrats de gonocoques*

LÉVINE et FINK ont cultivé le gonocoque en cultures mixtes avec les microbes saprophytes de l'urètre, et ont constaté que les formes involutives se rencontrent plus fréquemment sur ces cultures que dans les cultures pures. La conclusion est la même, lorsque l'on mélange au bouillon de l'antivirus ou du filtrat gono-bouillon.

Le caractère le plus important qu'ils aient observé est que le gonocoque normal a tendance dans ces conditions à s'accumuler, à se rassembler en chaînettes, produisant un phénomène voisin de l'état d'agglutination.

RAMSINE et DURUPT ont ajouté du filtrat de gonocoques à leurs milieux et ont obtenu des cultures de gonocoques normaux mais devenant gram-positifs bien que réduisant saccharose, glucose et maltose.

Par repiquage sur bouillon ascite les diplocoques redeviennent gram-négatifs et reprennent tous les caractères du gonocoque, en réduisant seulement le glucose.

MILOCHEVITCH a obtenu le même résultat que les auteurs précédents. Il a reproduit en repiquant sur la gélose ascite des éléments normaux d'aspect et pathogènes pour l'homme.

ACTION DE LA TEMPÉRATURE

A côté de ces artifices de culture, un auteur :

KANDYBA, obtient des variations de coloration (gram positivité plus marquée) en cultivant les microbes dans des conditions anormales de température). Maintenant le gonocoque à une température oscillant entre 40° et 44° il a pu observer que les formes s'allongent, elles deviennent semblables à des pneumocoques ; il a pu même voir quelques spirales ; ces formes étant transitoires et devenant rapidement rondes et plus petites que le gonocoque habituel.

PIEPER et RETZLAFF ont cultivé sur milieu liquide des gonocoques à 37° et d'autres à la température de la chambre, c'est-à-dire à 18° et 22°. Au bout de 24 heures, les milieux gardés à la température de la chambre contenaient toujours des gonocoques vivants, même après 48 heures.

La perte de vitalité est plus rapide au début et, ils ont signalé, qu'ils grossissent de façon remarquable, avant de disparaître.

Si, après 24 heures, on les laisse encore quelques heures à la température de la chambre et qu'on les remet à l'étuve, ils se développent beaucoup plus facilement que s'ils y étaient restés constamment.

TEMPS D'APPARITION DES FORMES ANORMALES

Le temps d'apparition des formes anormales dans les cultures est variable. Nous rapporterons ici des observations des auteurs qui l'on noté. Un point dans certains cas reste obscur, c'est celui de savoir si les transformations obtenues dans les conditions

qui précèdent, embrassent la totalité des microbes ou seulement une partie d'entre eux.

A en juger par nos propres expériences ou sur de multiples essais, 3 cas seulement nous ont permis d'observer une transformation totale, dans la plupart des cas, c'est la seconde éventualité qui est la plus probable.

APPARITION DE FORMES DÉGÉNÉRÉES EN FONCTION DU TEMPS

HERZOG a observé des modifications des gonocoques dès le 3^e jour de la culture, l'atypicité des formes augmentant au fur et à mesure de leur vieillissement.

LÉVINE et FINCK corroborent cette opinion et arrivent à cette conclusion : que l'on observe d'abord l'apparition de macrogonocoques et microgonocoques de forme sphérique, puis des formes en tétra, en zéro, en massue, en chaînettes pour arriver à la disparition totale du type fondamental du gonocoque.

LAWRYNOWICZ obtient assez rapidement dans des cultures sur gélose au sang et gélose ascite, des bâtonnets, des formes en massue et ovales.

Au bout de quelques jours les nombres de gonocoques normaux augmentent au détriment des formes atypiques, avec variations dans la coloration.

Dans ses cultures les formes atypiques ont une tendance à être gram-positives, les microcoques

sont gram-négatifs et les macrocoques gram-positifs. Par repiquage, il arrive à la 6^e et 7^e génération à un nombre beaucoup plus grand de gonocoques normaux et l'involution se manifeste par formation des chaînettes. Il n'obtient d'ailleurs ces modifications que sur 2 souches parmi beaucoup d'autres.

VARIATIONS MORPHOLOGIQUES OBSERVÉES PAR LES DIFFÉRENTS EXPÉRIMENTATEURS

Dans le tableau ci-joint (p. 23) nous rapportons toutes les variations de formes observées dans la culture des gonocoques. Devant chacune de ces formes nous indiquons les noms des auteurs qui les ont observées. Les partisans de l'unité morphologique des gonocoques ont tendance à nier la présence de ces formes atypiques.

Il est un fait qui frappe dès l'abord, c'est que certaines de ces formes ont été vues non pas par un seul expérimentateur, mais par plusieurs d'entre eux opérant dans des conditions souvent très différentes.

Si l'on regarde d'un peu près, les formes décrites, il est à observer que la première transformation que subit le microbe, est la disparition d'un de ses éléments pour se présenter sous la forme d'un monocoque parfaitement arrondi, de volume variable, mais le plus souvent plus gros que le diplocoque original.

Ce monocoque est souvent coloré plus intensément que les gonocoques qui l'avoisinent ; il n'est pas toujours uniformément coloré, et il peut présenter

une vacuole qui lui donne alors la forme de la lettre *o*. Cet aspect a été vu par de nombreux auteurs.

Ces formes rondes tendent parfois à s'ovaliser en leur entier ou présentant à leur tour des vacuoles. Ces formes ovales ont été décrites, comme étirées, fusiformes dans certains cas.

S'amincissant elles peuvent prendre la forme de bâtonnets, bâtonnets isolés ou assemblés, et plusieurs auteurs ont signalé à l'une de ses extrémités ou aux deux un renflement qui donne l'aspect d'une massue ou d'une haitère ; renflement tantôt compact, tantôt lui-même vacuolaire. Dans la plupart des cas les bâtonnets sont rectilignes, mais un auteur les a observés, contournés en forme de mèche de fouet et semblables à des mycéliums.

Un auteur même leur a vu prendre une forme en spirale (KANDIBA).

La vérification qu'il s'agit là, de transformations du gonocoque lui-même a été faite dans tous les travaux signalés, et le repiquage de ces formes aberrantes dans les conditions habituelles de culture et sur les milieux normaux a toujours reproduit des gonocoques de forme et de coloration normales.

Dans les préparations, ces types de modification peuvent se rencontrer isolés. Ils peuvent se grouper suivant des images, elles aussi, souvent observées. Les plus fréquentes ont l'aspect de tétrades, qui d'après M. SALIMBÉNI, professeur à l'Institut Pasteur, sont pathogonomoniques des éléments de résistance du gonocoque. Ces tétragènes sont composés

de 2 gonocoques d'aspect normal, soit de 4 monocoques plus ou moins volumineux.

Les monocoques ou les bâtonnets ont été fréquemment observés en chaînettes plus ou moins longues et plus ou moins isolées. D'autre fois ils se groupent en amas rappelant les phénomènes d'agglutination (1).

VARIATIONS DE COLORATION

Pour les auteurs classiques, le gonocoque est toujours gram-négatif. Ce fait est indéniable lorsqu'il s'agit de microbes ayant l'aspect normal. Lorsqu'ils sont en voie de lyse, la coloration par le gram est de plus en plus faible. Il nous est permis de dire que dans presque tous les cas où le microbe a subi une transformation morphologique, les auteurs ont remarqué que le gram, de négatif peut devenir positif. Ce caractère est transitoire, car ces éléments repiqués donnent, nous l'avons dit des gonocoques d'aspect normal et gram-négatifs. Dans certains cas plus rares, certains auteurs ont pu signaler des gonocoques ayant conservé leur aspect normal, mais ayant comme unique caractère de transformation une tendance à la gram-positivité (RAMSINE et DURUPT)

(1) Pour le nom des auteurs se reporter au tableau suivant (p. 23).

VARIATIONS MORPHOLOGIQUES

1^o *Gonocoques de forme normale* (diplocoques réni-formes).

A) Augmentation de volume (GISCARD).

B) Diminution de volume (JANET).

2^o *Monocoques, forme ronde.*

A) Augmentation de volume (BERTRAND-GHÖRING, ASCH, ADLER, LE SOUDIER et VERGE, BUSCHKE et HARRY).

B) Petits (BUSCHKE et HARRY, BERTRAND, ASCH, ADLER, SARTORY-MEYER et SAUTER).

C) Formes aberrantes : Vacuolaires (LÉVINE-FINK, LE SOUDIER, VERGE).

Gros, formes en 0 (BERTRAND, SZILVASI, LÉVINE, FINKELSTEIN).

3^o *Bacilliformes.*

Formes ovales (GÖHRING-SZILVASI).

Formes étirées et fusiformes (KANDIBA, SZILVASI, COHN, SHALMANN, WILDBOLZ, URBAN).

Formes étirées. Vacuolaires.

Bâtonnets (GÖHRING, LAWRYNOWICZ, LÉVINE et FINK).

En massue (GÖHRING, LAWRYNOWICZ, LÉVINE et FINK).

Formes en fouet (COHN).

Spirale (KANDIBA)

4^o *Variations dans le groupement.*

1^o Groupement classique (JANET, etc).

2^o Tétragènes (SALIMBÉNI, LAWRYNOWICZ, LE
SOUDIER, VERGE, LEVINE, FINK).

3^o Chaînettes (LAWRYNOWICZ, LÉVINE, FINK).

4^o Amas (LAWRYNOWICZ, LÉVINE, FINK).

VARIATIONS DE COLORATION

Hypercolorés (LE SOUDIER, VERGE).

Gram-positifs (FRANCK, ASCH, LAWRYNOWICZ,
SARTORY, MEYER, KANDIBA, RAMSINE et
DURUPT, MILOCHEVITCH GÖHRING).

VARIATIONS OBSERVÉES DANS LES PROPRIÉTÉS
BIOLOGIQUES DU GONOCOQUE

1^o *Vitalité.*

Contrairement à l'opinion communément admise sur la température à laquelle peut vivre le gonocoque, MORAX a observé des variations extrêmes, beaucoup plus étendues.

Il est à remarquer que pour la température comme pour les autres caractères morphologiques le gonocoque présente des variations individuelles très distinctes.

Il a observé que le gonocoque cultivé dans la gélose ascite en culot et soumis à une température inférieure à 39° et supérieure à 30° conserve sa vitalité pendant plus d'un an. A propos des basses tem-

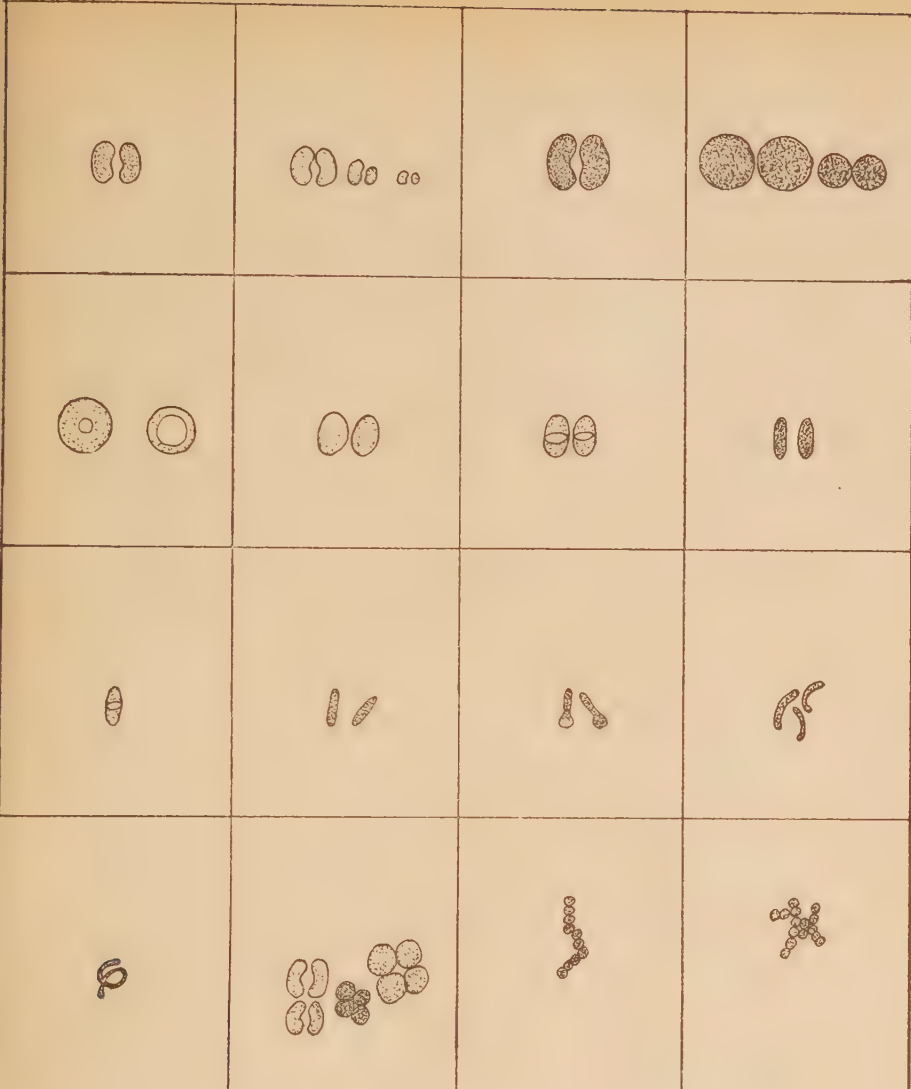


PLANCHE I

1. Gonocoque normal.
2. Gonocoque en voie de dégénérescence (microgonocoque).
3. Gros diplocoques hypercolorés.
4. Formes de résistance, monocoques sphériques de taille différente.
5. Monocoques sphériques vacuolaires (forme en o).
6. Formes ovales.
7. Formes ovales vacuolaires.
8. Forme ovale allongée.
9. Forme ovale vacuolaire.
10. Bâtonnets.
11. Formes en matras.
12. Bâtonnets incurvés.
13. Formes tortillées.
14. Tétrades.
15. Forme en chaînette.
16. Chaînettes feutrées.

pératures il donne cette indication : « Lorsqu'on cherche à analyser ce qui se passe dans une culture de gonocoques, on constate tout d'abord, qu'abandonnée hors de l'étuve, la culture meurt après quelques jours. En prélevant dans les couches superficielles du culot de gélose ascite, un peu de milieu ensemencé et en le transportant sur gélose ascite inclinée, à l'étuve, à 37°, on obtient des colonies de repiquage à la condition que la colonie mère n'ait pas séjourné plus de 3 à 9 jours à une température inférieure à la température de prolifération du gonocoque.

C'est entre 3 et 9 jours que l'on peut estimer la durée de la vie de la colonie ou si l'on veut, des gonocoques que la composent.

Si l'on compare quelques gonocoques de provenance différente, on constate que, toutes les autres conditions étant égales, certains d'entre eux auront toujours une durée individuelle de 3 jours, d'autres de 5 jours, d'autres de 9 jours, etc.

La température de la chambre peut offrir de grandes variétés et il fallait se demander si cette durée individuelle du gonocoque était influencée par les différentes températures (supérieures à la température de prolifération du gonocoque).

J'ai choisi dit-il pour expérimenter, 3 températures que je pouvais avoir d'une manière constante et régulière : + 22°, + 10° et + 5°. Ces deux dernières températures étaient réalisées dans les glaciers.

Le tube en gélose ascite en culot dans lequel la culture du gonocoque était bien développée était

placé pendant 2 à 8 jours à l'une des températures indiquées et l'on procédait à des repiquages réguliers :

Les résultats ont été identiques que le tube fut placé à $+ 22^{\circ}$ à $+ 10^{\circ}$ ou $+ 5^{\circ}$.

2^o *Actions fermentatives des sucres.*

Nous avons vu que le gonocoque réduit le glucose à l'exclusion de tout autre sucre.

Les variations morphologiques s'accompagnent de VARIATIONS DANS CES PROPRIÉTÉS RÉDUCTRICES.

Nous rapporterons ici celles observées par certains auteurs :

GÖHRING a constaté qu'au bout de 4 mois, 8 échantillons de gonocoques avaient cessé de réduire le glucose.

COHN a obtenu des gonocoques poussant sur la gélose ordinaire qui fermentent régulièrement la dextrose.

RAMSINE et DURUPT obtinrent en partant de gonocoques normaux des diplocoques gram-positifs réduisant glucose, saccharose et maltose.

GEORGIEVITCH a constaté dans ses expériences que plusieurs cultures de gonocoques produisaient à la 2^e génération, uniquement une fermentation de la dextrose et de la saccharose.

Pour GEORGIEVITCH les divers diplocoques, gram-positifs et gram-négatifs, ainsi que les diplociques présentant différents modes de fermentation des sucres, peuvent être considérés comme des gonocoques ayant subi des mutations de dégénérescence.

RECHERCHES PERSONNELLES

Dans les recherches personnelles que nous avons entreprises, pour éviter toute erreur, nous avons employé exclusivement des souches de gonocoques provenant de l'Institut Pasteur de Paris. Nous avons employé environ 50 souches différentes provenant des laboratoires de MM. SALIMBÉNI et LEGROUX.

Dès le début de nos expériences nous nous sommes appliqués à rechercher des formes aberrantes de gonocoques sans nous rapporter à aucun des travaux antérieurement publiés.

Nous nous sommes attachés dans la première partie de nos recherches à trouver un milieu dans lequel le gonocoque puisse pousser abondamment et facilement. Nous avons employé le moyen qui a été expérimenté depuis longtemps par le Dr PALAZZOLI, Médecin-assistant à l'Hôpital Broca, et qui consiste à ajouter à la gélose ordinaire un tiers de liquide d'hydrocèle, recueilli de manière stérile. Sur ce milieu le gonocoque pousse aussi facilement, que les microbes habituels sur la gélose ordinaire. Ce développement est nettement plus marqué que sur la gélose ascite ; nous avons donc définitivement

adopté ce milieu remarquable pour l'ensemencement de nos souches mères.

Nous avons ensuite étudié les milieux, au sang, pensant observer des modifications dans le développement du gonocoque sur le sang de malades, présentant soit une gonorrhée banale, soit une septicémie gonococcique. Les résultats que nous avons observés, n'ont pas correspondu à nos espérances ; mais nous avons adopté le milieu au sang où le développement du gonocoque se fait de manière très satisfaisante. Il se prépare en ajoutant un tiers du sang total défibriné, recueilli aseptiquement, à deux tiers de gélose.

Nous avons ensuite voulu voir si le gonocoque poussait de manière convenable sur les milieux liquides. Nous avons employé pour cela du bouillon ordinaire auquel nous avons joint un tiers de liquide d'hydrocèle. Poussant l'expérience plus loin, nous avons voulu voir si le gonocoque poussait sur des milieux en anaérobie plus ou moins relative. Nous avons employé à cet effet, ce même milieu hydrocèle, dans le tube à bille de VIGNAL.

Nous avons utilisé plus tard la gélose simple pour le repiquage des souches de gonocoques provenant de milieux anaérobies.

Dans une dernière série d'expériences, nous avons ajouté soit au milieu liquide, soit au milieu solide des substances variées : alcalins, désinfectants et filtrats provenant d'autres cultures.

Nous avons habituellement cultivé nos différentes souches à la température normale, 37° ; mais à

plusieurs reprises nous avons monté la température à 39°-40° et même 44°.

La manière dont nous avons conduit nos expériences s'est trouvée coïncider avec celles de la plupart des expérimentateurs, et les résultats que nous avons obtenus se sont trouvés être en tous points superposables aux leurs.

Dans les paragraphes qui vont suivre nous les décrirons sommairement, nous réservant de rechercher à la fin de ce chapitre en quoi ils sont analogues ou différents des précédentes recherches.

Pour chacune des expériences entreprises nous indiquerons tout d'abord les milieux employés. Nous décrirons pour chacun d'eux, l'aspect macroscopique des cultures.

Puis nous rapporterons les résultats microscopiques, décrivant les formes anormales que nous avons pu observer, dans un chapitre spécial.

RÉSULTATS OBSERVÉS AVEC LES DIFFÉRENTS MILIEUX DE CULTURE

A) MILIEUX DE CULTURE HABITUELS

1^o *Gélose hydrocèle.*

Nous employons la formule du Dr PALAZZOLI :

Gélose ordinaire : 3 parties.

Hydrocèle : 1 partie.

Sur ce milieu le gonocoque pousse très abondamment et se développe beaucoup plus longtemps que sur la gélose ascite.

Aspect des colonies : Après 24 heures apparaissent des colonies isolées, arrondies, blanches, légèrement translucides. Après quelques jours, les colonies sont variables de dimension suivant leur nombre et la façon d'ensemencer.

L'ensemencement en stries donne des colonies très abondantes ayant un diamètre qui n'est pas inférieur à plusieurs millimètres, et très rapidement elles deviennent confluentes, ce qui est très rare dans les cultures sur gélose ascite.

L'ensemencement en points, fournit des colonies atteignant en quelques jours des diamètres qui,

souvent comptent un centimètre. Elles sont alors plus ou moins opaques. Leur centre est grisâtre et épais ; elles ont une consistance visqueuse. Transportées dans l'eau, elles prennent l'aspect d'un crachat.

2^o *Gélose hydrocèle en culot. Ensemencement profond.*

Les colonies isolées apparaissent après 4 ou 5 jours, dans la zone anaérobie. Le développement est lent et il peut persister pendant plusieurs mois.

3^o *Gélose au sang.*

Gélose ordinaire : 3 parties.

Sang humain défibriné : 1 partie.

Après 24 heures apparaissent des colonies rondes, isolées, brillantes, blanches sur le fond brunâtre du milieu.

Nous nous sommes servi de ce milieu exclusivement pour le contrôle de nos souches.

4^o *Gélose ordinaire.*

Ce milieu a été utilisé pour le repiquage du gonocoque provenant de milieux anaérobies, ou des bouillons aérobies.

En partant du bouillon en anaérobie, il suffit d'en ensemercer une ou deux gouttes en surface sur la gélose.

Au bout de 48 heures apparaissent des colonies isolées, punctiformes, arrondies, blanchâtres, certaines à bord sinueux.

Le gonocoque pousse très facilement dans ces conditions sur la gélose ordinaire.

5^o *Bouillon hydrocèle ou ascite.*

Bouillon ordinaire : 3 parties.

Hydrocèle ou ascite : 1 partie.

Ce milieu nous a servi aussi bien pour la culture du gonocoque en aérobie qu'en anaérobie (tubes de Vignal).

— En aérobie, le bouillon devient légèrement trouble après 24 heures, des flocons grisâtres se déposent au fond. En surface apparaît un voile blanchâtre d'épaisseur variable, pouvant aller jusqu'à 1 millimètre ou 2, suivant les souches.

— En anaérobie, certaines souches troublent le bouillon et, dans ce cas celui-ci reste trouble pendant assez longtemps.

D'autres souches laissent le milieu très clair. Les microbes s'amassent au fond du tube suivant les cas, sous forme de dépôt grisâtre, d'amas en miettes de pain, ou en poussière tenue qui n'apparaît qu'en secouant le tube.

6^o *Bouillon au sang.*

Bouillon ordinaire : 9 parties.

Sans humain défibriné : 1 partie.

Un léger trouble apparaît après 24 heures, et le sang s'hémolyse lentement et progressivement.

B) MILIEUX COMPOSÉS

Nous avons constaté que par adjonction massive d'alcalins dans les bouillons de culture habituels, la croissance du gonocoque est favorisée dans de grandes proportions. Nous avons ajouté successivement aux bouillons : du phosphate disodique et du sulfate d'ammonium.

A côté des alcalins nous avons préparé un bouillon à l'acide borique.

7^o *Bouillon ascite additionné de phosphate disodique.*

Bouillon ordinaire : 100 cc.

Phosphate disodique : 0,20 cg.

On porte le mélange à l'autoclave à 115° pendant un quart d'heure. Si le bouillon est trouble on filtre et l'on stérilise à nouveau pendant 20 minutes.

On refroidit le milieu et l'on y ajoute :

Hydrocèle ou ascite au 1/3.

Dès les premières 24 heures, le milieu se trouble de façon très marquée dans toute sa hauteur. Cette poussée n'a rien de comparable avec celle du bouillon hydrocèle simple qui est beaucoup moins abondante. Au fond du tube dès les premiers jours on observe un épais dépôt uniquement constitué de gonocoques d'aspect normal.

8^o *Bouillon au sulfate d'ammonium.*

Il se prépare comme le précédent :

Bouillon ordinaire : 100 cc.

Sulfate d'ammonium : 0,20 cg.

Hydrocèle ou ascite : 1 /3.

Pousse très abondante. Un dépôt blanchâtre et gluant occupe le fond du tube. Avec certaines souches on peut remarquer des filaments suspendus dans le bouillon.

9^o *Bouillon additionné d'acide borique.*

Bouillon ordinaire : 100 cc.

Acide borique : 0,20 cg.

Hydrocèle ou ascite : 1 /3.

Même préparation que les deux précédents.

Mêmes résultats macroscopiques.

EXAMEN MICROSCOPIQUE DES SOUCHES CULTIVÉES
SUIVANT LES PROCÉDÉS DÉCRITS

Nous reprendrons ici la description des préparations microscopiques, prélevées sur les milieux de culture que nous venons de décrire.

Nous n'insisterons pas sur la description des gonocoques normaux ou en voie de lyse, pour ne signaler que les formes anormales dites de résistance que nous avons rencontrées.

1^o *Sur gélose hydrocèle.*

On rencontre au début uniquement des gonocoques normaux gram-négatifs. Les formes de dégénérescence apparaissent très rapidement dès les premières 48 heures. Dans les cultures vieilles, tout se passe

comme sur la gélose ascite. On peut rencontrer suivant les souches de rares formes de résistance, sous l'aspect de tétragènes, ou de gros monocoques ou diplocoques légèrement hypercolorés.

2^o Cultures en bouillon hydrocèle aérobie.

Après 48 heures apparaissent des formes de dégénérescence au milieu de gonocoques normaux. Les formes de résistance se révèlent au même moment. Elles sont constituées le plus souvent par des tétragènes, de gros monocoques hypercolorés. Nous n'avons pu avec aucune des souches examinées déceler des formes aberrantes d'aspect différent.

3^o Cultures en bouillon hydrocèle anaérobie.

Comme dans le bouillon aérobie les formes de résistance apparaissent dès les 48 premières heures. Le nombre de microbes est beaucoup plus rare. Les formes de résistance ne sont pas plus abondantes que dans le bouillon aérobie.

Pendant nos expériences portant sur de nombreux mois nous avons eu la chance d'observer deux souches provenant de l'Institut Pasteur, qui se sont transformées *in toto*, l'une en bâtonnets hypercolorés d'aspect colibacillaire, l'autre en monocoques ronds nettement gram-positifs et disposés en chaînettes. Les monocoques étaient légèrement plus gros que des gonocoques normaux.

Pour contrôle nous avons repiqué ces éléments sur gélose ordinaire et dans tous les cas, nous avons

obtenu des cultures pures de gonocoques absolument normaux.

Les colonies secondaires étaient isolées, punctiformes, translucides, d'aspect classique.

La transformation des bâtonnets en diplocoques gram-négatifs fut totale, aucun élément semblable à la souche primitive ne fut retrouvé.

Les mutations corroborent celles observées par GÖHRING, LÉVINE et FINK et LAVOYNOWICZ, dont nous avons parlé plus haut, et qui par d'autres moyens ont obtenu les mêmes résultats.

Bien que nous ayons tenté pendant un an de reproduire ce phénomène nous n'y sommes pas parvenu avec les souches que nous avions en notre possession.

Les conditions d'expérimentation et les milieux employés entrent pour une grande part dans l'obtention du phénomène. Ces conditions sont fournies par des causes probablement infinitésimales qu'il est difficile de déceler (nature de la souche, son âge, le nombre de repiquages, la vitesse de croissance contribution du bouillon, le PH, etc.).

C'est le hasard seul qui peut permettre de retrouver en même temps, même pour une souche identique toutes les conditions dans les mêmes proportions.

Ces phénomènes sont d'ailleurs identiques à ceux observés avec la plupart des autres microbes.

Nous ajouterons que dans 5 souches de gonocoques cultivés en anaérobiose nous avons observé dans le

tube des fermentations, se traduisant par une odeur nauséabonde semblable à celle que donne l'indol.

4^o *Cultures sur gélose ordinaire.*

Le gonocoque ne se cultive sur gélose ordinaire qu'après un ou plusieurs passages sur les milieux de culture habituels aérobie ou anaérobies.

Par l'ensemencement direct du produit pathologique, il ne pousse pour ainsi dire pas. Même après le passage sur d'autres milieux, la pousse ne devient abondante qu'au bout de 48 heures. Etant donné le manque de produits albuminoïdes, le gonocoque mal nourri, tente de se défendre en se transformant très rapidement. C'est sur la gélose ordinaire que l'on rencontre le plus grand nombre de formes de résistance, comparativement au nombre de gonocoques normaux. Il n'y a pas grande différence entre le nombre et l'aspect de ces formes suivant les milieux dont ils proviennent, que ce soit du bouillon hydrocèle aérobie ou d'un milieu anaérobie. Nous avons pu observer à peu près toutes les formes de résistance décrites jusqu'à ce jour : gros diplocoques hypercolorés, monocoques de volumes différents, tétrades, formes ovalaires, formes en massue. Cette transformation n'englobe pas tous les éléments gonococciques, il y en existe de normaux qui persistent assez longtemps dans les cultures. Dans un cas seulement en repiquant d'une souche cultivée sur bouillon anaérobie nous avons pu obtenir une transformation de la presque totalité des éléments en

petits monocoques gram-positifs, présentant dans leur centre une zone transparente d'aspect réfringent. Ces éléments gram-positifs correspondant à la forme en o des auteurs allemands. Repiqués sur gélose au sang ils ont donné des cultures pures de gonocoques. Cette forme en o ne s'est pas maintenue identique plus de quelques jours ; il s'est produit une évolution nouvelle avec disparition de la plupart des éléments et remplacement de quelques-uns d'entre eux par des formes allongées ressemblant aux pneumocoques, demeurant hypercolorées.

L'importance de cette dernière expérience est aussi grande, nous le verrons plus loin, que celle que nous avons précédemment décrite, de transformation totale.

5^o Culture en bouillon ascite au phosphate disodique et au sulfate d'ammonium.

Après 24 heures :

La totalité des gonocoques se présente sous forme de gros diplocoques au milieu desquels on observe quelques rares éléments sphériques, quelques amas d'éléments qui semblent agglutinés.

Après 2 ou 3 jours :

Apparaissent des formes de résistance et involutives (monocoques, très gros diplocoques hypercolorés, formes de dégénérescence peu colorées).

Au 5^e jour :

Apparaissent de très nombreux diplocoques très augmentés de volume, de nombreux tétrades sphé-

riques et des monocoques en dispositions triangulaires et losangiques, formées respectivement de 3 à 4 éléments. Certaines de ces formes ont un contour net et sont bien colorées, (formes de résistance). D'autres beaucoup plus grosses ont un contour flou et sont moins bien colorées : (formes en voie de dégénérescence).

On distingue parmi ces amas des éléments de dimensions variables, de très petits cocci, de plus gros, ayant environ 2μ et plus.

Au 7^e jour :

Apparition de rares formations en chaînettes, de formes de résistance sphériques ou ovalaires et de formes vacuolaires mal colorées.

On observe de place en place quelques bâtonnets en forme de massue.

Au 16^e jour :

Les éléments sont extrêmement variés de forme. On aperçoit des éléments étirés composés de deux monocoques réniformes séparés l'un de l'autre par un espace légèrement coloré, le tout ayant l'aspect d'un fuseau ; et beaucoup d'autres ressemblant à des massues.

Dans les cultures anciennes les formes anormales ont disparu pour faire place à des éléments informes dégénérés.

6^o *Cultures en bouillon ascite additionné d'acide borique.*

Après 24 heures :

On observe des diplocoques disposés en tétrades.

Au 2^e et 3^e jour :

Apparition de formes de résistance et involutives (identiques à l'expérience précédente).

Au 6^e jour :

On observe des formes sphériques, des dispositions en amas, de grosses formes rondes et d'énormes diplocoques hypercolorés, quatre à cinq fois plus gros que le gonocoque normal.

Au 18^e jour :

Persistance de formes en tétrades, des formes globulaires hypercolorées.

Le contrôle de la pureté de la culture a été fait après chaque expérience et dans tous les cas, toutes ces formes ayant été repiquées sur les milieux habituels, ont reproduit du gonocoque normal.

C) PRÉPARATION DE MILIEUX AVEC ADJONCTION DE FILTRATS DE STAPHYLOCOQUES, STREPTOCOQUES ET COLI-BACILLES.

1^o Bouillon hydrocèle.

Nous avons tout d'abordensemencé dans trois ballons du staphylocoque, du streptocoque et du coli-bacille. Après 4 jours de séjour à l'étuve nous avons filtré les bouillons. Au filtrat nous avons ajouté 1/3 d'ascite. Après avoir contrôlé la pureté des milieux nous les avonsensemencés avec une même souche de gonocoques.

Dans un cas nous avons mélangé les filtrats de sta-

phylocoques et de coli-bacilles, dans un autre cas, ceux de streptocoques et de coli-bacilles. Après 24 heures, l'examen macroscopique des tubes de culture nous a montré un léger trouble dans le bouillon et un léger dépôt au fond du tube. Après 4 jours le dépôt augmente et le bouillon commence à s'éclaircir.

Après vieillissement (15 jours environ) on peut constater un dépôt floconneux qui présente l'aspect de miettes de pain lorsque l'on agite le tube.

A) Dans une première expérience nous avons ajouté au bouillon hydrocèle du filtrat de *Streptocoque*.

Après 24 heures :

Sont apparus des gonocoques d'aspect normal mais hypercolorés.

Il en a été de même après 48 heures.

Après 3 jours :

Sont apparues des chaînettes de diplocoques et de monocoques, se groupant par places pour former un feutrage.

B) En présence de filtrat de *Streptocoque et Coli-bacille*.

Après 24 heures :

Sont apparues les mêmes chaînettes qui persistaient encore au 3^e jour

C) En présence de filtrat de *staphylocoque*.

Après 24 heures :

Au milieu de gonocoques normaux d'aspect on rencontre des formes en tétrade, hypercolorées.

Après 48 heures :

Formation de chaînettes qui s'ajoutent aux tétrades.

Après 4 jours :

Feutrage des chaînettes.

Après 10 jours :

Amas en grappes et formes rondes hypercolorées.

D) En présence de filtrat de *staphylocoque* et *coli-bacilles*.

Après 24 heures :

Tétrades et petites chaînettes.

Après 3 jours :

Nombreuses formes de dégénérescence et de formes habituelles de résistance (monocoques hypercolorés.

E) En présence de filtrat de *coli-bacille*.

Après 24 heures :

Diplocoques en tétrade.

Après 3 jours :

Formation de chaînettes.

2° Gélose hydrocèle plus filtrats.

Pour mélanger les filtrats de staphylocoques streptocoques et coli-bacilles à nos cultures de gonocoques sur gélose hydrocèle, nous avons employé l'artifice suivant :

Nous avons tout d'abord cultivé les trois microbes sur le liquide d'hydrocèle pur pendant 4 jours à

l'étuve. Nous avons ensuite filtré le produit et avons incorporé ce filtrat à la gélose fondue et ramenée à 45°. Après refroidissement nous avons ensemencé sur ces milieux, une même souche de gonocoques.

Les résultats que nous avons obtenus sont les suivants :

A) *Gélose hydrocèle et filtrat de staphylocoque.*

Après 24 heures :

Pas de modifications.

Après 3 jours :

Nombreuses formes sphériques hypercolorées de dimensions variables.

Rares formes en massue et en tétrade hypercolorées.

Après 7 jours :

Nombreuses formes de dégénérescence formes de résistance hypercolorées, rondes ovales et vacuolaires.

On rencontre des amas et 2 de 3 et de 4 monocoques hypercolorés qui se touchent (triacokes et tétracokes).

Après 18 jours :

Abondantes formes de dégénérescence.

Rares formes de résistance, en diplocoques et tétrades gram-positives

B) *Gélose hydrocèle et filtrat de streptocoque.*

Après 24 heures :

Pas de modifications.

Après 3 jours :

Formes de dégénérescence nombreuses et diplocoques normaux.

Après 6 jours :

Formes de dégénérescence : microcoques hypocolorés. Formes de résistance en diplocoque et tétrade, sphériques, ovalaires hypercolorées et quelques rares monocoques géants gram-positifs.

Après 10 jours :

Formes de dégénérescence (microcoques). Formes de résistance ovalaires, sphériques vacuolaires, quelques formes étirées.

C) *Gélose hydrocèle et filtrat du coli-bacille.*

Après 24 heures :

Nombreux microgonocoques.

Formes de résistance : diplocoques et tétrades.

Après 3 jours :

Formes de dégénérescence (microcoques irréguliers). Formes de résistance en diplocoques sphériques.

Formes allongées gram-positives.

Après 6 jours :

Formes de dégénérescence : microcoques. Formes de résistance en diplocoques, en tétrades sphériques, ovalaires, gram-positives

D) *Gélose hydrocèle et filtrat de gonocoque.*

Après 5 jours.

Formes de dégénérescence, microcoques. Formes de résistance en diplocoque, en tétrade, en massue et en sablier, gram-positives.

Après 7 jours :

Formes de dégénérescence, microcoques. Formes de résistance : sphériques, ovalaires, en pneumo-

coques, vacuolaires gram-positives. Rares chaînettes de monocoques vacuolaires, forme en massue.

Après 18 jours :

Abondantes formes de dégénérescence, polymorphes, mal colorées (semi-lunaires, en virgule, sphériques et étirés). Rares formes de résistance en diplocoques et en tétrades, gram positives, entourées d'une capsule négative.

Toutes ces cultures en présence de filtrats, qu'il s'agisse de bouillon ou de gélose, ont été faites avec la même souche de gonocoques. Plusieurs contrôles (réensemencement sur gélose hydrocèle) nous ont permis de vérifier la pureté des souches transformées. Les formes de dégénérescence rencontrées dans ces expériences sont banales.

En ce qui concerne les formes de résistance, il est une remarque essentielle à faire : Dans les cultures sur bouillon, on rencontre fréquemment une disposition en chaînette ou en feutrage des éléments anormaux. Cette disposition ne se rencontre pas dans les cultures sur gélose où les éléments restent séparés, se groupant tout au plus en triade ou en tétrade.

La diversité de forme des éléments anormaux est remarquable, elle varie du simple monocoque au bâtonnet, en passant par des formes ovalaires plus ou moins allongées. Ces formes sont plus nettement différenciées dans les cultures sur gélose, et elles conservent avec beaucoup plus d'intensité la coloration de gram.

Les expériences que nous avons faites n'ont porté

disions-nous que sur une souche de gonocoques. Elles sont de ce fait assez limitées. Les résultats obtenus auraient probablement été différents s'ils s'agissait d'une ou plusieurs autres souches, étant donné leur individualité.

La multiplicité des opérations nécessaires, pour préparer, examiner et contrôler chaque opération a été la cause de la limitation de ces recherches particulières.

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR L'ENSEMBLE DE NOS RECHERCHES

Une remarque s'impose en relisant le détail des résultats que nous avons obtenus, c'est leur concordance avec ceux des auteurs ayant déjà étudié la question. Cette concordance est d'autant plus frappante que nous avons entrepris nos recherches personnelles en ignorant volontairement tout ce qui avait été écrit sur ce sujet. Ce n'est qu'à la fin de nos expériences que nous avons relevé dans la littérature les travaux de nos prédécesseurs.

Travail de vérification ne veut pas dire travail inutile. Il nous inspirera quelques remarques, qui pourront être utiles dans l'étude du gonocoque pathogène *in vivo*.

Les milieux habituels : gélose ascite, gélose pleurine, semblent être ceux qui conviennent le mieux au gonocoque normal. On retrouve en effet dans les gonocoques cultivés de cette manière, la plupart des caractères du microbe, tel qu'on le voit, le plus souvent, le plus ordinairement, dans les sécrétions pathologiques.

Cette coïncidence est heureuse jusqu'à un certain

point, car, si elle a permis d'identifier le gonocoque, dit normal, elle est peut être la cause qui a empêché que l'on ne s'occupe des formes aberrantes qui existent certainement dans l'organisme (comme cela a été vérifié à différentes reprises par plusieurs auteurs) et qui se reproduisent dans des milieux de culture différents.

L'étude du gonocoque en a été, de cette manière retardée. Il a fallu songer aux variations morphologiques que l'on rencontre chez la plupart des microbes, pour se dire qu'il serait vraiment curieux que le gonocoque échappe seul à cette loi commune.

Les milieux que nous avons employés, ou plus exactement les modalités de culture, que nous avons réalisées, sont aussi proches des conditions de vie du gonocoque dans l'organisme, que celles qu'on rencontre à 37° sur la gélose ascite. Ni l'un, ni l'autre des moyens de culture ne peut se superposer même de loin, à ces moyens de vie. Ils sont l'un et l'autre artificiels.

Nous pouvons dire ainsi que les formes habituelles et les formes aberrantes, sont toutes deux normales, au même titre, quoique toutes deux aient été obtenues par des moyens artificiels. L'agar-agar, le bouillon, l'hydrocèle ou l'ascite ne rappellent que de très loin la muqueuse urétrale et ses sécrétions glandulaires.

Lorsque nous cultivons le gonocoque en milieu relativement anaérobie, il nous faut songer que dans l'organisme on rencontre des glandes enkystées ou

l'hématose est plus ou moins supprimée, et qui contiennent des gonocoques.

Ils se trouvent dans ces deux cas dans des conditions analogues de vie, et nous voyons qu'en culture ils prennent alors des formes inhabituelles. Personne ne songerait, sans être prévenu, en les voyant, qu'il s'agit là de gonocoques, et cependant s'ils sont mis à l'air, ils reprennent un aspect normal.

En les chauffant, KANDIBA obtient des bâtonnets, semblables à n'importe quel coli-bacille. Pendant la fièvre, le gonocoque normal disparaît le plus souvent des sécrétions, pour reparaître quand elle diminue. Sous quelle forme résiste-t-il à ces conditions anormales de vie, dans l'organisme ? Nous ne pouvons le savoir uniquement par son aspect morphologique puisqu'il peut ressembler alors, si l'on s'en rapporte à son aspect *in vitro*, à un des microbes les plus banaux de l'urètre.

Cultivé en présence de microbes banaux, en symbiose, ou en présence de leurs sécrétions, le gonocoque prend des formes anormales. Cette condition n'est-elle pas réalisée dans l'organisme, surtout à la fin des infections aiguës ? Ne dit-on pas alors que le gonocoque disparaît pour faire place à des microbes banaux ? Peut-on affirmer que c'est la vérité absolue, lorsque dans les cultures on voit l'aspect qu'ils prennent lorsqu'ils sont les commensaux de ces mêmes microbes banaux ?

Le but de ce travail n'est pas de répondre à ces questions. Mais les résultats que nous avons obtenus

apparaissent dans toute leur utilité, lorsque l'on pose ces problèmes.

Il ouvre des possibilités de recherches plus précises où la clinique se mêle au laboratoire. Ces recherches ont été faites par certains auteurs (ASCH-FRANCK etc). Les conclusions auxquelles ils sont parvenus sont étayées par les résultats de nos recherches et par celles de nos prédécesseurs.

Il faut dire que de nombreux auteurs les contestent. Ne serait-ce pas parce qu'ils ne parlent pas le même langage, et parce que les moyens de culture qu'ils emploient sont toujours identiques, bien qu'assez loin des conditions normales de vie du gonocoque, comme nous le disions plus haut.

Nous devons répéter ici que dans des conditions identiques de culture, à l'air, sur des milieux riches en albuminoïdes, le gonocoque a toujours le même aspect, il a des caractères communs à toutes les souches. Quand le milieu s'appauvrit, comme il s'appauvrit toujours sous une souche microbienne (comme le montre la raréfaction de certaines plages microbiennes à leur centre et leur développement périphérique, vers la nourriture) les gonocoques réagissent différemment, suivant les souches, suivant les habitudes qu'on leur a données en les transplantant : les uns disparaissent, meurent ; les autres se défendent. Ils se défendent en prenant des formes adaptées à leur nouvelles conditions de vie. Hypothèse peut-être, mais hypothèse qui peut s'expliquer en disant qu'ils prennent l'aspect morphologique des

espèces qui vivent facilement sur les mêmes milieux, plus pauvres en nourriture.

Coincidence curieuse et qu'il serait intéressant d'étudier plus à fond.

Pour s'en tenir aux faits, il nous faut remarquer que le gonocoque normal, provenant de l'homme, transplanté, sans habitudes nouvelles préalables sur les milieux dépourvus d'albuminoïdes nécessaires à sa vie, ne peut se développer et meurt.

Il faut qu'il ait subi une condition de vie artificielle, nouvelle, différant de sa vie habituelle, pour qu'il puisse supporter le nouveau régime qu'on lui impose, (la gélose ordinaire sans hydrocèle, privée de sang ou sans ascite), après avoir passé par des formes nouvelles de résistance.

Lorsqu'il est habitué à ces conditions de vie, il ne se défend plus en se transformant, et nous avons observé des souches tellement acclimatées, qu'elles ne donnaient plus aucune forme de résistance, mais disparaissaient progressivement, comme elles l'auraient fait sur un milieu riche en leur nourriture habituelle.

Les transformations morphologiques s'accompagnent de transformations dans la coloration.

La coloration de gram (coloration de contrôle) permet de classer les microbes, en deux catégories : ceux qui conservent le violet de gentiane, ceux qui le perdent. Le caractère primordial pour les classiques, le vrai caractère différentiel avec d'autres diplocoques, est que le gonocoque serait toujours gram-

négalif. Dans des conditions normales, il en est ainsi. Dans des conditions anormales de culture, il peut varier dans sa coloration. Rien d'étonnant à cela, puisque il a pris dans ce cas des habitudes nouvelles de vie, qui produisent chez lui un bouleversement plus grand encore, en changeant sa forme. On a prétendu que le moyen de colorer le microbe, la technique de la coloration joue un rôle de premier plan. Cela est vrai dans la généralité des cas, et il est bon de s'astreindre à des règles précises. C'est dans la constatation des résultats qu'il est permis de discuter les opinions des classiques, qui disent que chaque fois qu'un gonocoque prend le gram, c'est qu'il a été coloré de manière défectueuse. Coïncidence curieuse, ce sont presque toujours des éléments anormaux qui gardent le gram, tandis que les gonocoques normaux qui les avoisinent sont décolorés.

Dans un cas, même, pour contrôler cette décoloration nous avons mêlé des cultures de coli-bacilles (gram-négatifs) aux formes de résistance, et tandis que les premiers apparaissent pâles dans la préparation, les seconds demeuraient vigoureusement colorés.

Il ne faut donc attribuer qu'une importance relative à ce caractère qui ne prend sa valeur qu'en clinique et dans les cas douteux, mais qui empêche peut-être de découvrir des gonocoques de formes anormales et de coloration différente.

Pour finir nous rapporterons un fait curieux observé par DURUPT et RAMSINE. Le gonocoque normal

réduit le glucose mais n'a aucune action sur les autres sucres. Dans un cas les auteurs ont obtenu des formes transformées gram-positives qui réduisaient glucose, saccharose et maltose. Réensemencés sur des milieux nouveaux, ils ont pris le caractère du gonocoque normal en ne réduisant plus que le glucose.

Ce caractère lui-même est d'ailleurs inconstant pour le gonocoque normal et il n'est pas rare de voir des cultures pures (comme cela s'est vu à l'Institut Pasteur, sur des souches de collection) qui ne réduisent pas le glucose. N'est-ce pas là un caractère propre à certaines souches de gonocoques, ayant acquis des conditions de vie nouvelles, tout comme celles qui provoquent les transformations morphologiques du gonocoque.

Lorsque nous avons montré au laboratoire les formes de transformation que nous avons obtenues, à nos maîtres, ils n'en ont pas été étonnés, car ils les avaient incidemment observées. Il s'agit donc ici de monnaie courante, et de faits qui ne sont en eux-mêmes pas contestés. Pourquoi alors rencontre-t-on lorsqu'on en parle (1), cette résistance de la part de ceux que l'on appelle les classiques, lorsque l'on veut rapprocher les faits de laboratoire des constatations de la pratique clinique quotidienne ?

(1) Morphologie du gonocoque. JANZT. *Ann. des mal. vénériennes*, février 1936, p. 100.

CONCLUSIONS

1° Le gonocoque de NEISSER cultivé sur des milieux habituels (gélose-ascite) présente des caractères morphologiques bien définis et qui sont *communs* à toutes les souches de gonocoque.

2° Placé dans des conditions différentes de culture, le gonocoque peut varier dans sa morphologie.

3° Toutes les souches de gonocoques placées dans des conditions identiques ne réagissent pas de la même manière :

A côté des caractères *communs*, le gonocoque présente des caractères *individuels*.

4° Les transformations subies par le gonocoque sont de deux ordres :

a) dégénérescence par vieillissement, dans les milieux de cultures riches en albuminoïdes.

b) Formes de résistance dans les milieux pauvres en albuminoïdes et dans des conditions inhabituelles de culture (anaérobie, variations de température, etc).

5° Les formes de dégénérescence comportent la disparition progressive du microbe, soit par ses deux

éléments constitutifs, soit par l'un avant l'autre. Ils diminuent de volume progressivement, se colorent de plus en plus difficilement pour finir par disparaître dans les cultures.

6° Dans les formes de résistance le gonocoque peut conserver son aspect habituel, mais il augmente le plus souvent de volume.

Il peut prendre des aspects aberrants très différents du diplocoque. On rencontre dans les préparations des monocoques de dimensions variables, des fuseaux très effilés, semblables au pneumocoque, ou des bâtonnets. Toutes ces formes pouvant dans certaines conditions se grouper en amas, ou en chaînes.

7° Ces formes de résistance sont le plus souvent hypercolorées, par la méthode de Gram.

VU :

Le Doyen,

G. ROUSSY.

VU :

Le Président de la thèse,

A. LEMIERRE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Pour le Recteur, l'Inspecteur de l'Académie,

G. RIMEY.

BIBLIOGRAPHIE

- ASCH. — Qu'est-ce que le gonocoque (*Ann. Mal. Ven.*, n° 8, 1931).
- Urétrites gonococciques ou non gonococciques (*Ann. Mal. Ven.*, n° 10, 1935).
- L'importance des porteurs de gonocoques dégénérés dans la transmission de la blennorragie (*Ann. Mal. Ven.*, avril 1934).
- Porteurs de gonocoques (*Zeit. für Urol.*, 1911).
- ASCH et ADLER. — Les formes de dégénérescence du gonocoque (*Münch. Medz. Wocht.*, 1915).
- BALSAMELLI. — Culture avec filtrat, *An. Inst. Past.*, août 35.
- BEGNET. — Spécificité de gram (*Soc. de Biologie*, 101, 1929).
- BERTRAND (A.). — Le problème du gonocoque (*Un. méd. du Canada*, 62, 1933).
- BUSCHKE et HARRY. — Essais de coloration sur la dégénérescence des cultures de gonocoques et de vaccins antigonococciques (*D. Med. Wocht.*, août 1922).
- COHN (A.). — Formes extraordinaires de dégénération du gonocoque (*Klin. Wocht.*, 1923).
- DOPTER et SACQUEPÉE. — *Précis de bactériologie*, 1 vol.
- DUREL. — Thèse Paris, 1932.
- FERRIÉ. — *Pratique médico-chirurgicale*.
- FRANCK. — *Acquisition nouvelles dans le domaine de la blennorragie*, 1935.
- 2^e série : *Les porteurs de gonocoque*, 1936.
- 3^e série : *Les deux doctrines en présence*, 1937.
- Recherches expérimentales sur les formes involutives du gonocoque (*Schw. g. f. Derm. u. V^{ie}*, oct. 1936).
- L'évolution de nos conceptions sur la blennorragie (*Schw. Med. Wocht.*, t. LXIV, 1934).

- GJORGJEVICZ. — Urétrites gonorrhœica et urethritis simplex provoqués par des diplocoques Gram négatifs, gram labiles et gram positifs.
- GOHRING. — Sur la morphologie et la biologie des gonocoques (*Arch. f. Hyg.*, t. CVIII, 1932).
- Sur les formes dégénératives du gonocoque (*Arch. f. Hyg.*, août 1935).
- JANET (J.). — Diagnostic et traitement de la blennorrhagie chez l'homme et chez la femme.
- KANDIBA. — Sur la culture et la mutation des gonocoques (*Zeitsch. f. Hyg.*, 96).
- LAWRYNOWICZ. SIROTININ, KOROBKOFF. — De l'involution des gonocoques (*Medycyna. Doswrad. i Spol.*, t. II, 1924).
- LAWRYNOWICZ. — Observations sur la morphologie et la biologie des gonocoques (*C. R. Soc. de biol.*, XCIII, juillet 1925).
- LEBŒUF. — *La vaccinothérapie antigonococcique*, Thèse Lyon, 1923.
- LÉPINE. — Cours de l'Institut Pasteur.
- LÉNINE et FINK. — Des formes involutives du gonocoque (*Ann. mal. ven.*, mars 1933).
- LE SOUDIER et VERGE. — Les formes atypiques du gonocoque. — La vitalité du gonocoque (*C. R. Soc. Biol.*, t. XCII, 1925).
- MILOCHEVITCH. — Sur les transformations du gonocoque *in vivo* (*Soc. Biol. Belgrade*, nov. 1928).
- MORAX. — A propos de la vitalité du gonocoque (*Ann. Inst. Past.*, t. XXXII, oct. 1918).
- PIEPER et RETZLAFF. — Durée de vie et conservation des formes du gonocoque dans les liquides (*Zentbl. f. Bac.*, août 1930).
- RAMSINE et DURUPT. — Filtrat gonococcique (*Soc. Biol.*, t. II, 1928).
- SZILVASI. — Les milieux de cultures du gonocoque (*Derm. Wocht.*, février 1932).
- Variations de forme des gonocoques (*Derm. Wocht.*, fév. 1932).
- Cultures aérobies des gonocoques (*Derm. Wocht.*, fév. 1932).
- Modifications morphologiques et biologiques des gonocoques dans les sécrétions des blennorrhagiques (*Wien. med. Woch.*, 1934).
- Nouvelle données sur la biologie et la morphologie des gonocoques (*Derm. Wocht.*, 1933).

- SARTORY (A. et R.), MEYER (J.) SAUTER (Mme). — L'influence des facteurs activants spécifiques contenus dans les filtrats de champignons inférieurs, sur la croissance du « micrococcus gonorrhoe » (*Acad. de med.*, juillet 1935).
- UTENKOW. — Les variations des gonocoques (*Revue d'Immun. et Epid. Saratov.*, II, 1923).

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	00
1 ^o RECHERCHES ANTÉRIEURES SUR LE GONOCOQUE NORMAL ET SES VARIATIONS MORPHOLOGIQUES.....	11
Description classique du gonocoque normal.....	22
Méthodes classiques de culture du gonocoque.....	33
Description morphologique du gonocoque.....	44
Variations morphologiques observées par les diffé- rents auteurs.....	55
Variation de coloration.....	66
Variations observées dans les propriétés biologiques du gonocoque	77
2 ^o RECHERCHES PERSONNELLES.....	88
<i>Résultats observés avec les différents milieux de culture..</i>	99
A. Milieux de culture habituels.....	00
B. Milieux composés.....	11
C. Milieux additionnés de filtrats de streptocoques staphylocoques, colibacilles et gonocoques	22
3 ^o CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES SUR L'ENSEMBLE DE NOS RECHERCHES.....	33
CONCLUSIONS.....	44
BIBLIOGRAPHIE	55

SAINT-AMAND (CHER). — IMPRIMERIE R. BUSSIÈRE. — 26-6-1937

